

A9

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 310 B

(21) A bejelentés száma: 2324/89
(22) A bejelentés napja: 1988. 12. 02.
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 88/04300
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/06303

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 401/06

C 07 D 413/10

C 07 D 417/10

C 07 D 471/04

C 07 D 211/14

C 07 D 211/18

C 07 D 211/22

C 07 D 401/12

C 07 D 413/12

C 07 D 417/12

A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1992. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(72) Feltaláló:

Nagel, Arthur Adam, Gales Ferry, Connecticut (US)

(73) Szabadalmaz:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54)

Eljárás aril-piperidin-származékok előállítására

(57) KIVONAT

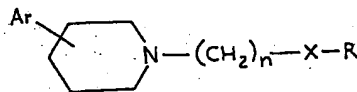
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új, neuroleptikus hatású N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadott savaddíciós sói előállítására, ahol

Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor- vagy klóratommal, trifluor-metil- vagy metoxycsoporttal szubsztituált, vagy toлил-csoport,

n kettő és négy közötti egész szám,

X oxigénatom vagy egy direkt kötés, és

R fenil-, hidroxi-fenil-, toлил-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]-pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.



(I)

A találmány a gyógyszer-kémia és a kemoterápia területén alkalmazható új és hasznos aril-piperidin származékokkal, nevezetesen N-alkil-, és oxialkil-aril-piperidin vegyületekkel és ezek gyógyászati lag elfogadott savaddíciós sóival foglalkozik, mely vegyületek az alkil-, és oxialkil oldalláncokon bizonyos aril-, vagy heterociklusos gyűrűs csoportokkal vannak szubsztituálva. Ezek a különleges vegyületek pszichotikus zavarok esetén alkalmazhatók neuroleptikus szerként.

Már hosszú ideje foglalkoznak jobb anti-pszichotikus szerek kinyerésével. Ezek között a törekvések között volt különböző N-alkil-N-aril-piperazin származékok előállítás és vizsgálata is, mely vegyületek az alkil oldalláncokon különböző aril-, vagy heterociklusos gyűrűs csoportokkal szubsztituáltak. Például a 2927924 és 3170926 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások számolnak be különböző N-fenil-etil-N'-aril-piperazin vegyületekről, melyeket az előbb említett célokra alkalmaznak, míg a 4558060 számú amerikai egyesült államokbeli, és a 279598 (publikálva: 1988. augusztus 24-én), valamint a 281309 számú (publikálva: 1988. szeptember 7-én) európai szabadalmi leírások hasonló N-heterociklusos-N'-aril-piperazin vegyületeket ismertetnek. Ugyanabben a témában elvégzett, más publikációk különböző aril-piperidin származékok előállítását és vizsgálatát mutatják be, például a 4458076 számú amerikai egyesült államokbeli és a 196132 számú európai szabadalmi leírások, melyek anti-pszichotikus szerként alkalmazható N-szubsztituált 1,2-benzo-izotiazol-3-il-piperidin származékok sorozatát ismertetik. Ugyanakkor a fenti hivatkozások egyike sem említi meg az eddig még szabadon rendelkezésre nem álló N-alkil-aril-piperidin származékok anti-pszichotikus szerként történő alkalmazását.

Úgy találtuk, hogy különböző aril-piperidin vegyületek egyes új N-alkil-, vagy oxialkil származékai pszichotikus zavarok kezelésének ellenőrzése során a terápiában neuroleptikus szerként alkalmazhatók. Ilyenek a jelen találmány szerinti (I) általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és ezek gyógyászati lag elfogadott savaddíciós sói, ahol

Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor-, vagy klóratommal, trifluor-metil- vagy metoxi-csoporttal szubsztituált; vagy toлил-csoport,

n kettő és négy közötti egész szám;

X oxigénatom vagy egy direkt kötés; és

R fenil-, hidroxi-fenil-, toлил-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

Ezek az új vegyületek dopamin-2 antagonisták, az állatoknál a haldol-indukált merevedés megszüntetésére képesek, így emlősök pszichotikus zavarának kezelésére alkalmazhatók kellenetlen mellékhatások okozása nélkül. A találmányban bemutatott vegyületek közül előnyben részesítettek azok, amelyekben az (I) általános képletű molekulában

Ar fenil-, fluor-fenil-, trifluor-metil-fenil-, metoxi-fenil- vagy naftil-csoport,

X oxigénatom vagy egy direkt kötés, és

R fenil-, hidroxi-fenil-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il- vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben Ar 2-metoxi-fenil- vagy 1-naftilcsoport, X közvetlen kötés és R (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il- vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il-csoport.

Különösen fontosak az alábbi előnyben részesített vegyületek:

4-[[4-[2-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il)-etil]-fenil]]-tiazol-2-amin, 4-[[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]]-tiazol-2-amin, 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-1,8,8-trimetil-3-szabicyclo[3.2.1]oktán-2,4-dion, 5-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-oxindol, és 3-[2-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on.

Az emlősök pszichotikus zavarainak kezelésére alkalmasak a jelen találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sóik gyógyászati lag hatásos mennyiségei, ahol Ar, n, X és R a fenti.

A találmány szerinti új vegyületek előállításánál alkalmazott eljárás során a (II) általános képletű aril-piperidinkomponenst, ahol Ar a fenti, általában legalább ekvimoláris mennyiségű Q(CH₂)_nXR (III) általános képletű vegyülettel kezeljük, ahol R, X és n a fenti, míg Q egy lhasadó csoport, például p-toluol-szulfonil-oxi-csoport (p-tozil-oxi-csoport), vagy halogén, például klór-, vagy brómatom.

A reakció általában semleges, poláris oldószerben megy végbe, lehetőleg vizes körülmények között, és a savas melléktermékek semlegesítésére legalább ekvivalens mennyiségű standard bázis jelenléte szükséges. A semleges, poláris oldószerek közül előnyben részesítettek a ciklikus éterek, mint például a dioxán, a tetrahidrofuran, a rövid szénláncú (C₁-C₅) alkoholok, mint például a metanol, az etanol, az izopropanol, az n-butanol és az izo-amil-alkohol, a rövid szénláncú alkil-ke-tonok, például az acetone, és a metil-etil-ke-ton, a rövid szénláncú dialkil-szulfoxidok, például a dimetil-, és a dietil-szulfoxid, valamint a rövid szénláncú N,N-dialkil-alkánamidok, például az N,N-dietil-formamid és az N,N-dimetil-acetamid.

A reakció kivitelezésének legkényelmesebb módja, ha oldószerként acetone vagy metil-izobutil-ke-ton, bázisként kálium-, vagy nátriumkarbonátot alkalmazunk, és a reakcióelegyhez a reakciókészség fokozására legalább háromszoros, vagy még nagyobb mennyiségben nátrium-jodid adunk.

Mint ezt már előbb említettük, a reakcióban a keletkező savas melléktermékek semlegesítésére mindig elegendő mennyiségű standard bázist kell alkalmazni.

Az RX(CH₂)_nQ reagens feleslege a reakció lejárásodá-

sához nem feltétlenül szükséges, de ez a felesleg a reakció gyorsabb menetét biztosítja. Figyelembe kell venni a reakció mértékének Q-tól való függését is (például $C1 > Br$). A reakció hőmérséklete körülbelül 2–24 órás periódus alatt általában 50 °C és 150 °C között változik. A nyomás értéke nem kritikus, általában 0,5–2 bar között lehet, de előnyben inkább a külső környezet nyomását (körülbelül 1 bar) részesítik. Amennyiben acetont vagy metil-izobutil-ketont alkalmaznak oldószerként és kálium- vagy nátriumkarbonátot bázisként; a legmegfelelőbb az oldószer visszafolytatási hőmérséklete. A reakció követésére kényelmes módszer a vékonyréteg-kromatográfia, mellyel a teljes reakcióidőt meghatározhatjuk, miközben elkerülhetjük a nemkívánatos melléktermékek képződését okozó és a hozamot csökkentő túl hosszú reakcióidőt és a felesleges melegítést. A reakció lejátszódása után a kívánt N-alkil-, vagy oxialkil-(aril-piperidin) végterméket kényelmesen elválaszthatjuk a reakcióelegyből és a hagyományos eljárásokkal tisztíthatjuk. Meg kell jegyezni, hogy a reakcióban alkalmazott (III) általános képletű vegyületek $[Q(CH_2)_nXR]$ már ismertek, vagy a rendelkezésünkre álló kiindulási anyagokból alapvető szerves szintetikus módszerekkel (lásd P–S példa) egyszerűen előállíthatók.

A kívánt (I) általános képletű végtermékek előállításánál az itt bemutatott eljárások kivitelezéséhez szükséges kiindulási aril-piperidin vegyületek [(II) általános képletű szerves amin-bázisok] részben új vegyületek, melyek rendelkezésünkre álló szerves anyagokból többlépéses reakciók sorozatával egyszerűen megkaphatók. A (II) általános képletű nem-szubstituált aril-piperidin vegyületek például elegáns, háromlépéses módszerrel állíthatók elő; (1) az ismert aril-bromidok Grignard-reakciójával a megfelelő Grignard-vegyületek keletkeznek ($ArMgBr$), ezután azonnal 1-benzil-3-piperidonnal vagy 1-benzil-4-piperidonnal kezeljük az említett reagenst, így a megfelelő 1-benzil-3-hidroxi-aril-piperidin vagy 1-benzil-4-hidroxi-4-aril-piperidin (lásd A–E példa) keletkezik; (2) az utóbbi vegyületek hideg trifluor-ecetsavban és trietil-szilánnal történő kezelése során (lásd F–J példa) 3,4-dehidro-vegyület keletkezik, végül (3) katalitikus hidrogénezés útján, savas oldószerben a kívánt aril-piperidin vegyületté alakítjuk (lásd K–O példa). Ezen az úton az 1-bróm-naftalint 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidinen és 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidinen keresztül 4-(1-naftil)-piperidinné alakítjuk.

Amennyiben az N-szubstituált aril-piperidin vegyületek bázikusak, különböző szerves és szervetlen savakkal sókat képeznek. Ezek a sók ugyan gyógyszerészetileg elfogadottak állatok kezelésére, a gyakorlatban azonban kívánatosabb először az N-szubstituált aril-piperidin bázist eltávolítani a reakcióelegyből, mint gyógyszerészetileg el nem fogadott sókat izolálni, majd ezután lúgos kezeléssel szabad bázissá alakítani, és ezt a szabad bázist gyógyszerészetileg elfogadott savaddíciós sóvá továbbalakítani. A bázikus, N-szubstituált aril-piperidin vegyületek savaddíciós sói egyszerűen állíthatók elő a bázikus komponens ekvivalens meny-

nyiségű szerves vagy szervetlen savval vizes közegben, illetve megfelelő oldószerben, például metanolban vagy etanolban történő kezelésével. Az oldószer óvatos bepárlásával a kívánt szilárd só nyerhetjük ki.

A fent említett N-szubstituált aril-piperidin bázisokból a találmány szerinti, gyógyszerészetileg elfogadott savaddíciós sókat azokkal a savakkal kaphatjuk meg, melyek nem-toxikus savaddíciós sókat, azaz gyógyszerészetileg elfogadott anionokat tartalmazó sókat képeznek, például hidroklorid-, hidrobromid-, hidrojodid-, nitrát-, szulfát-, biszulfát-, foszfát-, savasfoszfát-, acetát-, laktát-, citrát-, savascitrát-, tartarát-, bitarát-, szukcinát-, maleát-, fumarát-, glükonát-, szacharát-, benzoát-, metán-szulfonát-, etán-szulfonát-, benzol-szulfonát-, p-toluol-szulfonát- és pamoát- [azaz 1,1'-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)-] sókat.

A találmány új N-szubstituált aril-piperidin vegyületei mint dopamin-2 antagonisták (D_2 -antagonisták) megfelelnek állatok pszichotikus zavarainak ellenőrzése során neuroleptikus szerként (mint anti-pszichotikus szerek).

Ráadásul a patkányok haldol-indukált merevedésének megszüntetésére képesek. Így állatokban és humán alkalmazásnál anti-pszichotikus szerként működnek, káros mellékhatások okozása nélkül. Neuroleptikus aktivitásuk alapján elsősorban humán célokra alkalmazhatók, így a skizofrénia egyes fajtáinak kezelésére, az olyan tünetek enyhítésére, megszüntetésére, mint például a szorongás, nyugtalanság, feszültség, túlzott agresszió, szociális és emocionális zavarok stb., melyek pszichotikus problémákkal kezelt betegeknél fordulnak elő.

A találmány szerinti N-szubstituált aril-piperidin vegyületek adagolása orális vagy parenterális úton történhet. A kezelésnél alkalmazott mennyiség 5 mg/nap-tól 500 mg/nap-ig nőhet, változtatást a kezelt beteg tömege, állapota és a gyógyszeres kezelés egyéni módja okozhat. A legkedveltebb adagolási tartomány 0,07–7 mg/testtömeg kg/nap körül található. Mindemellett változtatást okozhat a kezelt állat fajtája, az alkalmazott gyógyszerkészítmény hatására adott reakciója, valamint az adagolás időtartama és időközzei. Egyes esetekben a fent említett legalacsonyabb mennyiségnél kisebb adag is elegendő lehet, míg máskor nagyobb mennyiség is alkalmazható, káros mellékhatás okozása nélkül úgy, hogy a nagy mennyiséget napi több, kisebb adagra osztják szét.

A találmány N-szubstituált aril-piperidin vegyületeit mindkét említett úton magukban, vagy gyógyszerészetileg elfogadott hordozókkal együtt alkalmazhatjuk, egyszeri vagy többszöri adagokban. A terápiás kezelésekhez a különböző dózisformák széles választéka áll rendelkezésre, gyógyszerészetileg elfogadott hordozókkal kombinálva tabletták, kapszulák, pirulák, kemény cukorkák, porok, sprayk, kúpok, zselék, vizes vagy injekciós oldatok, elixírek, szirupok stb. alakjában adagolhatjuk a fent említett vegyületeket. Ilyen hordozók lehetnek a hígítók vagy töltőanyagok, a steril vizes közeg, a különböző nem mérgező szerves oldószerek stb. Ezenkívül az orálisan adagolt készítményeket edesíthetik vagy ízesíthetik. A találmány terapiku-

san aktív vegyületeinek mennyisége a fenti dózisformákban a tömeg 5%-a és 70%-a között változik.

Az orálisan adagolt tabletták különböző kötőanyagokat tartalmaznak, például mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint alkalmaznak különböző dezintegránsokkal együtt, például keményítővel, leginkább gabona-, burgonya-, vagy tápióka-keményítővel, alginssavval vagy komplex szilikátokkal, ezenkívül granulátumképző anyagokkal, mint például a polivinil-pirrolidin, a szacharóz, a zselatin vagy az akácia. Ezenkívül még kenőanyagokat, például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot és talkumot használnak a tablettakészítés során. Az ilyen típusú szilárd töltőanyagokat zselatinkapszulákban alkalmazzák; ilyen célra a laktóz, a tejcukor és a nagy molekulatömegű polietilén-glikolok a leginkább megfelelőek. Amennyiben orális adagolás esetén vizes oldatokat, és/vagy elixíreket kívánnak alkalmazni, az aktív hatóanyagot édesítő- vagy ízesítő-, színező- vagy festő-, és ha szükséges, emulzióképző- vagy szuszpendáló szerekkel, például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel, vagy ezek kombinációjával keverik.

Parenterális adagolás esetén az N-szubsztituált aril-piperidineket tartalmazó oldatokat szezám- vagy mogyoróolajban, vagy vizes propilén-glikol oldatban alkalmazzuk. A vizes oldatok pH-ját beállítjuk (pH=8 körüli értékre), és a folyékony hígítóanyagot izotonikussá alakítjuk. Így ezek a vizes oldatok intravénás injekciók céljára is alkalmasak. Az olajos oldatok intra-artikuláris, intra-muszkuláris és szubkután injekciók céljára alkalmasak. Az ismertetett oldatokból alapvető, jól ismert gyógyszerészeti technikákkal steril preparátumok állíthatók elő.

A találmány vegyületeinek, mint neuroleptikus szereknek anti-pszichotikus aktivitását pszichotikus zavarok, elsősorban patkányoknál, az állatok agyában végbemenő $^3\text{[H]}$ -N-propil-norapomorforin (dopamin-2 receptor) felvétel szuppressziójára való képességük vizsgálata alapján határoztuk meg. A vizsgálatokat standard $^3\text{[H]}$ -N-propil-norapomorfin kötő tesztekkel végeztük, melyekben a radioaktivitás mértékét folyadékszcintilláció-számlálással határoztuk meg. Ezzel a módszerrel a vegyületek mennyiségét a radioaktivitásnak a dopamin-2 receptorok által okozott csökkenésnek az időtartamából becsültük meg.

A) példa

Egy háromnyakú gömblombikot reflux-kondenzátorral és nitrogén nyomás alatt, lángban szárított adagoló-tölcsérrel szerelünk fel. Az edénybe 35 ml vízmentes dietilétert, két csepp 1,2-dibrom-metánt, 1,0 mg jódot és 1,2 g (0,05 mól) magnézium forgácsot teszünk. Ezután az éteres elegybe erőteljes keverés mellett 6,68 ml (0,048 mól) 1-brom-naftalint csepegtetünk. Az így kapott reakcióelegyet (mely az exoterm reakció következtében már meleg) 39 °C-on 2,5 órán keresztül keverjük, majd jégfürdő segítségével 5 °C-ra hűtjük. Az így keletkező sűrű, barna szuszpenziót tovább keverjük (5 °C-on), mielőtt az oldathoz 6,49 ml

(0,030 mól) 1-benzil-4-piperidon (javasolt beszerzési forrás: Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, Wisconsin) 10 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. A lépés befejezése után a jégfürdőt eltávolítjuk, és a kapott elegyet szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C) három órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet hideg, telített ammónium-hidroxid oldatba öntjük, és az így keletkező vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk. Az így kapott extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A keletkező olaj 15 g nyers terméket tartalmaz, melyet 200 g apró szemcséjű szilikagél és etil-acetát/hexán (1:1) eluens segítségével oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítunk meg. Így végül 7,21 g (76%-os hozam) tiszta 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidint kapunk, világosbarna olaj formájában. A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR (CDCl_3) σ 7,0–8,0 (m, 12H), 3,50 (s, 2H), 2,0–3,0 (m, 9H).

B) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-brom-naftalin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-brom-3-trifluorometil-benzolt alkalmazunk kiindulási anyagnaként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-4-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidint kapunk (90%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR (CDCl_3) σ 7,0–8,0 (m, 9H), 3,60 (s, 2H), 1,8–3,0 (m, 9H).

C) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-brom-naftalin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-brom-2-metoxibenzolt (o-brom-anizol) alkalmazunk kiindulási anyagnaként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (80%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR (CDCl_3) σ 6,8–7,6 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 1,8–2,9 (m, 9H).

D) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-piperidon helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3-piperidont alkalmazunk kiindulási anyagnaként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3-hidroxi-3-(1-naftil)-piperidint kapunk (54%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR (CDCl_3) σ 8,8 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,20–7,60 (m, 9H), 4,40 (br s, 1H), 3,69 (dd, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 1,8–2,6 (m, 6H).

E) példa

Megismételjük az A) példánál ismertetett eljárást,

azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 1-bróm-2-metoxi-benzolt (o-bróm-anizol) és 1-benzil-3-piperidont alkalmazunk. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (73%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 6,8–7,6 (m, 9H), 3,78 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 1,8–2,9 (m, 9H).

F) példa

5,0 g (0,0158 mól) 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin 40 ml trifluor-ecetsavval készült, erősen kevert oldatához 5,1 ml (0,032 mól) trietil-szilánt csepegtetünk. A reakcióelegyet 5–10 °C közötti hőmérsékleten 1 órán keresztül nitrogén nyomás alatt tartva keverjük. A hűtött oldatot jégre öntjük, a keletkező vizes oldat pH-ját 1 N vizes nátrium-hidroxiddal 9,0-ra állítjuk be, és a lúgos elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk és vizes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szilárd anyag szűrése és az oldószer csökkentett nyomáson történő elpárologtatása után sárga színű olajat kapunk. Ezt az olajat 75 g finom szemcséjű szilikagélen eluensként kloroformot alkalmazva kromatografáljuk. A megfelelő frakciókat elegyítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 4,2 g (88%-os hozam) tiszta 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidint kapunk, szintelen olaj formájában. A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 7,2–8,1 (m, 12H), 5,75 (br s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,58 (m, 2H).

G) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-4-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidint [a B) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidint kapunk.

H) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-4-hidroxi-3-(1-naftil)-piperidint [a D) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-3-(1-naftil)-piperidint kapunk (89%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 8,5 (m, 1H), 7,6–7,8 (m, 2H), 7,1–7,5 (m, 9H), 5,8 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,40 (m, 2H).

I) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-

naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-4-hidroxi-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [a C) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (78%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 6,7–7,8 (m, 9H), 5,75 (br s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,60 (m, 4H).

J) példa

Megismételjük az F) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-4-hidroxi-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-4-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az E) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 1-benzil-3,4-dehidro-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (66%-os hozam). A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 6,6–7,4 (m, 9H), 5,75 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,0–2,6 (m, 4H).

K) példa

5,7 g (0,018 mól) 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidint [az F) példa terméke] 80 ml etanolban, mely 40 ml hangyasavat és 2 g 10%-os palládium-szén katalizátort tartalmaz, feloldunk. A keletkező reakcióelegyet nitrogén nyomás alatt, szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C) nyolc napig keverjük. Ezután leszűrjük az oldatot, és a szűrlethez vele azonos mennyiségű vizet adunk. A pH-t tömény nátrium-hidroxid oldattal 9,0-ra állítjuk be, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat elegyítjük, vízzel mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szárazanyagot kiszűrjük, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, így szintelen olajat kapunk. Ezt az olajat „flash” oszlopkromatográfiás módszerrel finom szemcséjű szilikagélen, kloroform/metanol (10 : 1) eluens alkalmazásával tisztítjuk. Ezzel az eljárással 3,2 g (80%-os hozam) tiszta 4-(1-naftil)-piperidint kapunk. A tiszta terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 7,2–8,35 (m, 7H), 2,6–3,8 (m, 5H), 2,55 (br s, 1H), 1,5–2,2 (m, 4H).

L) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3,4-dehidro-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidint [a G) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperidint kapunk.

M) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3,4-dehidro-3-(1-naftil)-piperidint [a H)

pélá terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 3-(1-naftil)-piperidint kapunk (40%-os hozam). A tiszta tennéket magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: NMR (CDCl_3) σ 8,15 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,15–7,55 (m, 4H), 1,6–3,8 (m, 10H).

N) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3,4-dehidro-4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az I) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk (18%-os hozam). A tiszta tennéket magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 6,8–7,4 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 1,40–3,6 (m, 10H).

O) példa

Megismételjük a K) példánál ismertetett eljárást, azzal a különbséggel, hogy 1-benzil-3,4-dehidro-4-(1-naftil)-piperidin helyett ugyanolyan moláris mennyiségű 1-benzil-3,4-dehidro-3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [a J) példa terméke] alkalmazunk kiindulási anyagként. Ebben az esetben végtermékként 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint kapunk. A tiszta tennéket magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR (CDCl_3) σ 8,15 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15–7,55 (m, 4H), 1,6–3,8 (m, 10H).

P) példa

Egy reflux-kondenzátorral és nitrogénbevezető csővel felszerelt 250 ml-es gömblombikba bemérünk 30,7 g (0,230 mól) alumínium-kloridot, 150 ml széndiszulfidot, és 3,8 ml (0,048 mól) klór-acetil-kloridot. Folyamatos keverés mellett 5,0 g (0,037 mól) oxindolt adunk hozzá, adagonként 15 perces periódusokban. A reakcióelegyet további 10 percig keverjük, majd két órán keresztül visszafolyatós hűtő mellett forraljuk.

Ezután a reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére (körülbelül 20 °C) hűtjük, majd összekeverjük a keletkező vizes oldatot erőteljesen keverjük. A keletkezett bézs színű csapadékot a továbbiakban vákuum-szűrővel nyerjük ki, közben vízzel mossuk, majd levegőn tömegállandóságig szárítjuk. Végtermékként 7,67 g (97%-os hozam) tiszta 5-klór-acetil-oxindolt kapunk. A tiszta tennéket magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) σ 3,40 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,8–7,9 (m, 3H).

Q) példa

Egy reflux-kondenzátorral és nitrogénbevezető csővel felszerelt 100 ml-es gömblombikba bemérünk 5,0 g (0,0239 mól) 5-klór-acetil-oxindolt [a P) példa terméke]. Folyamatos keverés mellett 8,77 ml (0,0549 mól) trietil-szilánt adunk hozzá, miközben külső hűtést al-

kalmaazunk a hőfelvétel megakadályozására. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén (körülbelül 20 °C) 16 órán keresztül keverjük. A kapott elegyet jeges vízre öntjük és a keletkező vizes oldatot erőteljesen keverjük. A keletkezett bézs színű csapadékot a továbbiakban vákuum-szűrővel nyerjük ki, közben vízzel és hexánnal mossuk, majd levegőn tömegállandóságig szárítjuk. Végtermékként 3,0 g (64%-os hozam) tiszta 5-(2-klór-etil)-oxindolt kapunk. A tiszta tennéket tömegspektroszkópiái és magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 195/197 (30/11, szülő),

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) σ 3,00 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 6,7–7,2 (m, 3H).

R) példa

125 ml-es, Dean-Stark-csapdával, reflux-kondenzátorral, és nitrogénbevezető csővel felszerelt gömblombikba 5,35 g (0,029 mól) d-kámfor-anhidridet, 2,49 g (0,028 mól) 4-hidroxi-n-butil-amint, és 60 ml toluolt teszünk. A keletkező reakcióelegyet húsz órán keresztül a visszafolyatási hőmérséklet mellett forraljuk, míg a kondenzvíz eltávozik. Ezután az oldatot szobahőmérsékletűre (körülbelül 20 °C) hűtjük, vákuumban olaj-sűrűségűre töményítjük, az olajat aztán etil-acetátban feloldjuk. Az oldatot 5%-os vizes sósavval, 5%-os vizes nátrium-hidroxiddal, és végül NaCl-os vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szilárd anyagot szűrővel, az oldószert csökkentett nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül 6,0 g (85%-os hozam) tiszta 3-(4-hidroxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]-oktán-2,4-diont kapunk, mint olajmaradékot.

A tiszta tennéket tömegspektroszkópiái és magmánes rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömegspektrum (%), 254 (18), 253 (18, szülő), 236 (23), 235 (37), 226 (17), 223 (47), 222 (23), 220 (21), 209 (13), 208 (14), 206 (29), 195 (33), 194 (100), 182 (76), 181 (22), 166 (24), 138 (31), 137 (31), 136 (15), 124 (17), 123 (18), 112 (35), 111 (15), 110 (28), 109 (86), 108 (10), 105 (12), 98 (27), 97 (12), 96 (34), 95 (55), 93 (11), 91 (14);

NMR (CDCl_3) σ 0,87 (2s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,3–1,5 (m, 4H), 1,65–1,95 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 3,3–3,7 (m, 4H).

S) példa

250 ml-es, nitrogénbevezető csővel felszerelt gömblombikba 5,35 g (0,0211 mól) 3-(4-hidroxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]-oktán-2,4-diont [az R) példa terméke], 4,34 g tozil-kloridot, 5,84 g (0,0422 mól) kálium-karbonátot, és 70 ml piridint teszünk. A reakcióelegyet eleinte 0 °C-on, majd végül szobahőmérsékleten (körülbelül 20 °C) öt órán keresztül keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízbe öntjük, és a keletkező vizes oldatot metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumot egymás után vízzel, réz-szulfát oldattal, nátrium-karbonát oldattal, újra vízzel, majd NaCl-os vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szilárd anyagot szűrővel, az oldó-

szert csökkentett nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül 5,3 g (62%-os hozam) 3-(4-tozil-oxin-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]-oktán-2,4-diont kapunk, olaj alakban.

A tiszta terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum (%), 409 (10), 408 (31), 407 (11, szülő), 252 (21), 237 (24), 236 (100), 235 (88), 226 (10), 220 (20), 207 (44), 206 (81), 194 (40), 182 (12), 173 (10), 166 (14), 155 (20), 138 (11), 137 (14), 136 (11), 112 (11), 110 (13), 109 (49), 108 (12), 107 (11), 96 (14), 95 (37), 93 (12), 91 (81)

NMR (CDCl₃) σ 0,87 (2s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,3–1,5 (m, 4H), 1,65–1,95 (m, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 3,5–3,7 (m, 2H), 3,9–4,1 (m, 2H), 7,2–7,8 (m, 4H).

1. példa

180 mg (0,00018 mól) 4-(1-naftil)-piperidint [a K] példa terméke] 190 mg (0,00085 mól) 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ont (196 132 sz. európai szabadalmi leírás), 220 mg (0,0022 mól) nátrium-karbonátot, és 100 mg nátrium-jodidot 20 ml metil-izobutil-ketonban feloldunk, és az elegyet 30 órán keresztül a visszafolyatási hőmérsékleten tartjuk. Ezután szobahőmérsékletre (körülbelül 20 °C) hűtjük, és keverés mellett azonos mennyiségű vizet adunk hozzá. Az így kapott vizes oldatot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szűrjük. A szilárd anyagot szűrőssel, az oldószert csökkentett nyomáson történő bepárlással távolítjuk el, így végül a terméket barna olaj-szerű anyag formájában kapjuk meg. Ezt szilikagélén etil-acetát/metanol (10:1) eluens mellett kromatografáljuk, és így végül 280 mg (83%-os hozam) tiszta N-szubsztituált piperidin-bázisszármazékhoz, nevezetesen 3-{2-[4-(1-naftil)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on-hoz jutunk. A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum m/e 397,1 (szülő csúcsa), NMR (CDCl₃) σ 8,90 (d, 1H), 7–8,10 (m, 10H), 2,55 (s, 3H), 1,8–3,2 (m, 13H).

Amennyiben a fenti bázisos végterméket 5,0 ml etil-acetát jelenlétében ekvivalens mennyiségű sósav-etil-acetát (melyet csepegtetve elegyítettünk) oldatával kezeljük, fehér csapadékot kapunk, melyet vákuumszűrés segítségével gyűjtünk össze, így 280 mg sósavas söt kapunk.

2. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett 4-[4-(2-klór-etil)-fenil]-2-amino-tiazolt (melyről, mint hidrobromidról, a 279 598 sz. európai szabadalmi leírás számol be) alkalmazunk, ugyanolyan moláris mennyiségben, mint az előbb. Ebben az esetben a végtermék 4-[[4-[2-[4-(1-naftil)-piperidin-il]-etil]-fenil]-tiazol-2-amin (59%-os hozam), melyet ezután sósavas sáv alakítunk.

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum m/e, 413,2 (szülő csúcsa)

5 NMR (CDCl₃) σ 8,12 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,7–7,8 (m, 3H), 7,4–7,6 (m, 3H), 7,2–7,35 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,9–2,2 (m, 4H).

3. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 8-(4-klór-n-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont (előállítás az amerikai egyesült államokbeli 3 717 634 számú szabadalomban található meg) alkalmazunk a 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 8-{4-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion (33%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 423,3 (szülő csúcsa)

25 NMR (CDCl₃) σ 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,3–7,5 (m, 4H), 2,58 (s, 4H), 1,4–3,8 (m, 25H).

4. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 5-(2-klór-etil)-oxindol [a Q] példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-{2-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-etil}-oxindol (39%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 369,2 (szülő csúcsa), NMR (CDCl₃) σ 8,90 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,3–7,55 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,9–3,4 (m, 13H).

5. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(1-naftil)-piperidint [az M] példa terméke] és 5-(2-klór-etil)-oxindol [a Q] példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-{2-[3-(1-naftil)-1-piperidin-il]-etil}-oxindol.

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 371,1 (szülő csúcsa), NMR (CDCl₃) σ 8,25 (br s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,30–7,50 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,25 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 1,8–2,8 (m, 10H).

6. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etil)-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]-oktán-2,4-dion (70%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiái és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 446,1 (szülőcsúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,3–7,52 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,2–3,8 (m, 22H).

7. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(1-naftil)-piperidint [az M] példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke] alkalmazunk a 3-(2-klór-etil)-2-etil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on helyett. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[3-(1-naftil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]-oktán-2,4-dion (20%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiái és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 446,2 (szülőcsúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 8,15 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30–7,55 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 1,2–3,7 (m, 22H).

8. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-fenil-piperidint (beszerzési forrás: Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, Wisconsin) és 2-(p-hidroxifenil)-etil-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[2-(4-fenil-1-piperidin-il)-etil]-fenol (22%-os hozam).

Anal.: $C_{19}H_{23}NO \times HCl$ -nél a várt értékek: C, 71,79; H, 7,61; N, 4,41. A kapott értékek: C, 71,63; H, 7,42; N, 4,13.

9. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint [az L] példa terméke] és 2-(p-hidroxifenil)-etil-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-{2-[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidin-il]-etil}-fenol (65%-os hozam). A tiszta, bázisos terméket magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük:

NMR ($CDCl_3$) γ 6,8–7,6 (m, 8H), 0,6–4,0 (m, 14H).

A hidroklorid só olvadáspontja 207–209 °C között

van. A termék további jellemzése elemanalízissel történt.

Anal.: $C_{20}H_{22}F_3NO \times HCl$ -nél a várt értékek: C, 62,25; H, 6,01; N, 3,63. A kapott értékek: C, 62,01; H, 5,92; N, 3,58.

10. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperidint [az L] példa terméke] és 2-fenoxi-etil-kloridot alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 1-{2-[4-(3-trifluor-metil-fenil)-1-piperidin-il]-etiloxi}-benzol (28%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiái és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 349 (szülőcsúcsa); NMR ($CDCl_3$) σ 6,8–7,6 (m, 9H), 3,8–4,3 (m, 3H), 1,6–3,4 (m, 10H).

11. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N] példa terméke] és 4-[4-(2-klór-etil)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[2-(4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-fenil]]-tiazol-2-amin (22%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiái és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 392,2 (szülőcsúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 7,65 (d, 1H), 6,8–7,3 (m, 7H), 6,65 (s, 1H), 5,16 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,7–3,2 (m, 13H).

12. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O] példa terméke] és 4-[4-(2-klór-etil)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[2-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-fenil]]-tiazol-2-amin (31%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiái és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezhetjük: tömeg-spektrum, m/e 392,9 (szülőcsúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 6,60 (d, 1H), 7,1–7,2 (m, 5H), 6,8–6,9 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,6–3,6 (m, 13H).

13. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként

ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O] példa terméke] és 4-[4-(4-klór-n-butil)-fenil]-2-amino-tiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[4-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin (45%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 421,1 (szülő csúcsa), NMR ($CDCl_3$) σ 6,80 (d, 1H), 7,05–7,2 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,4–3,4 (m, 17H).

14. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N] példa terméke] és 4-[4-(4-klór-n-butil)-fenil]-2-aminotiazolt (először a 279 598 számú európai szabadalmi leírás említette, mint hidrobromidot) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 4-[[4-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin (44%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 421,3 (szülő csúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 7,75 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,90 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,0 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,8–3,6 (m, 17H).

15. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O] példa terméke] és 8-[4-(4-klór-n-butil)-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-diont (előállítás a 3 717 634 számú amerikai szabadalmi leírásban található) alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 8-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion (32%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 412,3 (szülő csúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 4H), 3,81 (s, 1H), 2,58 (s, 4H), 1,6–3,8 (m, 25H).

16. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N] példa terméke] és 5-(2-klór-etil)-oxindolt [a Q] példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 5-{2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil}-oxindol (55%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 351,1 (szülő csúcsa) NMR ($CDCl_3$) σ 6,75–7,25 (m, 72H), 7,05–7,2, 3,75 (s, 3H), 1,8–3,2 (m, 14H).

17. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 4-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az N] példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke]. A végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-dion (92%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 462,2 (szülő csúcsa), NMR ($CDCl_3$) σ 7,25 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 1,7–3,2 (m, 21H), 1,24 (s, 3H), 1,01 (s, 6H).

18. példa

Az 1. példában bemutatott eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként ugyanolyan moláris mennyiségű 3-(2-metoxi-fenil)-piperidint [az O] példa terméke] és 3-(4-tozil-oxi-n-butil)-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-diont [az S] példa terméke] alkalmazunk. A keletkező végtermék a hidroklorid sóvá alakult 3-{4-[3-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil}-1,8,8-trimetil-3-azabicyklo[3.2.1]oktán-2,4-dion (38%-os hozam).

A tiszta, bázisos terméket tömegspektroszkópiai és magmágneses rezonancia adatok segítségével jellemezzük: tömeg-spektrum, m/e 426,4 (szülő csúcsa), NMR ($CDCl_3$) σ 6,80 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 1,3–3,7 (m, 22H).

19. példa

Az 1–18. példában bemutatott N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek anti-pszichotikus aktivitását patkányokon vizsgáltuk, standard 3H -N-propil-norapomorfint kötő próba tesztelésével, K. Fuxe és társai módszerével, melyről az European Journal of Pharmacology, Vol. 100, p. 127 (1984) számol be.

Az eljárás során egy lefejezett patkány agyát gyorsan eltávolítjuk, majd a kaudális és a mezolimbikus tereket felbontjuk úgy, hogy 150–180 mg anyagot kapjunk patkányonként. Ezután a kaudális és a mezolimbikus tereket 40-szeres mennyiségű jéghideg, 15 mM-os 7,5-ös pH-jú Tris (azaz trometamin, vagyis 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propándiol)-hidroklorid pufferrel homogenizáljuk, ami 1,0 mM etilén-diamin-tetra-ecetsavat (EDTA) és 0,01% aszkorbin-savat tartalmaz. A homogenátumot 35 000×G fordulatszámon 10 percig centrifugáljuk. A felülúszót elöntjük, a kapott pelleteket 40-szeres mennyiségű friss, jéghideg Tris-EDTA pufferrel felszuszpendáljuk, homogenizáljuk, majd 10 percig 37 °C-on inkubáljuk. A keletkezett homogenátumot újabb 10 percig centrifugáljuk, 35 000 G fordulatszámon, és a felülúszót dekantáljuk. Az így kapott pelleteket Tris-EDTA pufferrel ismét felszuszpendáljuk, ezt újra centrifugálás és dekantálás követi, majd az utolsó lépésben kapott pelletet 15 mM-os Tris-EDTA pufferben ismét felszuszpendál-

juk, 11,25 mg/ml koncentrációra. Ezzel az eljárásához szükséges szövet-preparátum előállítását befejeztük.

A radioligand kötéses eljárás kivitelezése során az inkubációs reakció elindításához a szövetpreparátumot két kémcső-sorozatba tesszük, minden kémcső 800 µl szövet szuszpenziót (a végső koncentráció 9,0 mg/ml) tartalmaz, és 100 µl ^3H -N-propil-norapomorfint, mint radioaktív ligandot, így a végső koncentráció 0,32 nM lesz, és 100 µl teszt-vegyület vagy a puffer (tízszereze a végső koncentrációnak). A végső reakcióelegyet összerázzuk, és 25 °C-on 30 percig inkubáljuk (ehhez 25 °C-os vízfürdőt használunk). A nem-specifikus kötéseket egy hatékony neuroleptikus anyag, 2,0 µM-os (+)-butaklamol segítségével elvégzett vizsgálatok alapján definiáljuk. A reakció-lépés befejezésekor az inkubálást a kémcsövek vákuum alatt történő gyors szűrésével állítjuk le, majd minden kémcsövet kétszer 5 ml jéghideg, 15 mM-os Tris-EDTA pufferrel öblítünk ki. A kapott szűrletet 10 ml Aquasol 2-vel (a New England Nuclear Corporation of Boston, Massachusetts által bejegyzett folyadékszintillációs számláló anyag védjegye) itatjuk át, összerázzuk és egy éjszakán keresztül (körülbelül 18 óra) szobahőmérsékleten hagyjuk állni, a radioaktivitás kialakítása céljából. A radioaktivitás mértékét folyadékszintillációs számláló segítségével határozták meg, 53%-os béta számláló használatával. Ezután hagyományos statisztikai módszerekkel állapították meg az IC_{50} értékeket. Ennek alapja az, hogy minden teszt-vegyület képes a ^3H -N-propil-norapomorfin által létrehozott radioaktivitás mértékének a csökkentésére. Ezt nevezzük IC_{50} értéknek az nM értékek alapján.

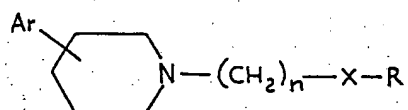
A vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az 1–18. példában végtermékként bemutatott I. általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek mindegyike képes a ^3H -N-propil-norapomorfin kötések és azok dopamin-2 receptor helyeinek gátlására, az előbb említett dóziszvizsgálatok alapján. Az így kapott eredményeket az alábbi táblázatban mutatjuk be, ahol a kötések vizsgálata az előbb tárgyalt IC_{50} értékek alapján történt.

Vegyület	IC_{50} (nM)
Az 1. példa terméke	113,9
A 2. példa terméke	196,4
A 3. példa terméke	238,6
A 4. példa terméke	184,0
Az 5. példa terméke	168,6
A 6. példa terméke	169,0
A 7. példa terméke	1109,5
A 8. példa terméke	362,0
A 9. példa terméke	601,0
A 10. példa terméke	210,0
A 11. példa terméke	36,3
A 12. példa terméke	149,8
A 13. példa terméke	246,5
A 14. példa terméke	51,6
A 15. példa terméke	531,3
A 16. példa terméke	52,2
A 17. példa terméke	51,5
A 18. példa terméke	678,7

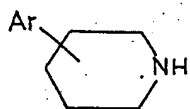
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű N-szubsztituált aril-piperidin vegyületek és azok gyógyszerilag elfogadott savaddíciós sói előállítására, ahol Ar fenil- vagy naftil-csoport, melyek bármelyike adott esetben egy fluor- vagy klóratommal, trifluor-metil- vagy metoxicsoporttal szubsztituált, vagy toлил-csoport,
 - a) kettő és négy közötti egész szám,
 - b) oxigénatom vagy egy direkt kötés, és
 - c) fenil-, hidroxi-fenil-, toлил-, (2-amino-4-tiazolil)-fenil-, 5-oxindolil-, 2-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il-, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]dekán-8-il-, vagy 1,8,8-trimetil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-3-il-csoport,
 azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű aril-piperidin vegyületet, ahol Ar a fenti, egy $\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{XR}$ (III) általános képletű vegyülettel, ahol R és X a fenti, Q lehasadó csoport, előnyösen p-toluol-szulfonil-oxi-csoport, klóratom vagy brómatom; reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletnek megfelelő szerkezetű szabad szerves bázikus terméket gyógyszerilag elfogadott savaddíciós sóvá alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kiindulási aril-piperidint legalább ekvimoláris mennyiségű $\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{XR}$ (III) általános képletű vegyülettel kezeljük.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett reakciót a reakcióra nézve semleges, poláris, szerves oldószerben vízmentes körülmények között, legalább ekvivalens mennyiségű bázis jelenlétében végezzük.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót 50–150 °C közötti hőmérsékleten legalább 2 órán keresztül végezzük.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként acetont vagy metil-izobutil-ketont, bázisként pedig kálium-, vagy nátrium-karbonátot használunk.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[[4-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-fenil]]-tiazol-2-amin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-[[4-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-fenil]]-tiazol-2-amin előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[4-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-n-butil]-1,8,8-trimetil-3-azabicyclo[3.2.1]oktán-2,4-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[2-[4-(2-metoxi-fenil)-1-piperidin-il]-etil]-oxindol előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3-[2-[4-(1-naftil)-1-piperidin-il]-etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált vegyületből indulunk ki.

HU 207 310 B
Int. Cl.⁵: C 07 D 401/06



(I)



(II)